

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001年6月7日 (07.06.2001)

PCT

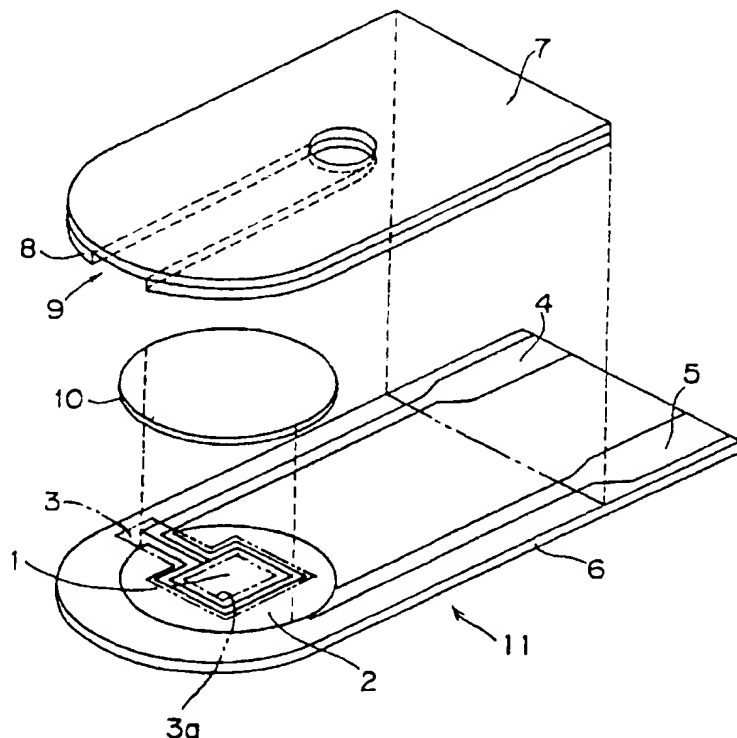
(10) 国際公開番号
WO 01/40787 A1

- (51) 国際特許分類: G01N 27/327, C12Q 1/00 (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 松下電器産業株式会社 (MATSUSHITA ELECTRIC INDUSTRIAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒571-8501 大阪府門真市大字門真1006番地 Osaka (JP). アークレイ株式会社 (ARKRAY, INC.) [JP/JP]; 〒601-8045 京都府京都市南区東九条西明田町57番地 Kyoto (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP00/08393
- (22) 国際出願日: 2000年11月29日 (29.11.2000)
- (25) 国際出願の言語: 日本語 (72) 発明者: および
- (26) 国際公開の言語: 日本語 (75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 徳永博之 (TOKU NAGA, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒790-0913 愛媛県松山市畑寺1丁目2-39 Ehime (JP). 宮崎正次 (MIYAZAKI, Shoji) [JP/JP]; 〒791-8032 愛媛県松山市南斎院町1052 Ehime (JP). 馬場英行 (BABA, Hideyuki) [JP/JP]; 〒790-0921 愛媛県松山市福音寺町423-10 Ehime (JP). 井上洋一 (INOUE, Yoichi) [JP/JP]; 〒547-0006 大阪府大阪市平野
- (30) 優先権データ:
特願平 11/337730
1999年11月29日 (29.11.1999) JP

[続葉有]

(54) Title: SAMPLE DISCRIMINATING METHOD

(54) 発明の名称: サンプルの弁別方法



(57) Abstract: A glucose sensor system comprising the steps of using as a sample discriminating parameter a ratio ($I/\Delta I$) of a measured current value I to the time-differential value of the current value ΔI , defining a discrimination function that discriminates whether a sample is blood or a control liquid and uses the discriminating parameter as an independent variable, determining as a discriminating index a numeric value obtained by substituting a discriminating parameter value into this discrimination function, and automatically discriminating, based on this index, whether the sample is blood or a control liquid, whereby a kind of the sample can be automatically determined by measuring an electric current when a sensor system is used for quantifying the concentration of an analysis object in the sample.

[続葉有]

WO 01/40787 A1



区加美正覚寺2-6-12 Osaka (JP). 池滝和雄 (IKETAKI, Kazuo) [JP/JP]: 〒520-0222 滋賀県大津市花園町16-2 Shiga (JP). 浜本勝美 (HAMAMOTO, Katsumi) [JP/JP]: 〒520-0112 滋賀県大津市日吉台2-34-13 Shiga (JP).

(74) 代理人: 青山 葆, 外(AOYAMA, Tamotsu et al.); 〒540-0001 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMPビル 青山特許事務所 Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): CN, US.

(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

添付公開書類:
- 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

本発明にかかるグルコースセンサシステムは、測定した電流値 I と該電流値の時間微分値 ΔI との比 ($I/\Delta I$) をサンプルの弁別パラメータとし、サンプルが血液であるかコントロール液であるかを弁別するための、弁別パラメータを独立変数とする弁別関数を定義し、この弁別関数に、弁別パラメータの値を代入して得られる数値を弁別指標とし、この弁別指標に基づいて、自動的にサンプルが血液であるか、コントロール液であるかを弁別する、といった各ステップを含んでいる。かくして、電流を測定することによりサンプル中の分析対象物の濃度を定量するセンサシステムを用いる際に、サンプルの種類を自動的に判別することができる。

明 細 書

サンプルの弁別方法

5 技術分野

本発明は、サンプル中に含まれる分析対象物の濃度を測定するためのセンサシステム、とくに血液などの体液に含まれるグルコース、コレステロールなどの濃度を、電流を測定することにより定量するためのバイオセンサシステムにおけるサンプルの弁別方法に関するものである。より詳しくは、センサシステムの精度が維持されているか否かを、体液に代えて濃度が既知の標準液を用いて定期的に検査するようになっているセンサシステムにおいて、該センサシステムに導入されたサンプルが、体液であるか標準液であるかを、自動的に弁別するためのサンプルの弁別方法に関するものである。

15 背景技術

電流を測定することによりサンプル中の分析対象物の濃度を定量するセンサシステムはよく知られている。このようなセンサシステムは、近年、たとえば血液中の血糖値を定量する小型簡易血糖値測定システムなどのバイオセンサシステムに広く応用されている。血糖値測定システムは、糖尿病患者の血糖値診断あるいは日常管理に用いられるが、昨今、多種多様の機能を備えた商品が展開されている。たとえば、血糖値測定システムにおいては、最近、とくに測定データの管理や加工などといったデータマネジメントの分野に重点がおかれている。

そして、一般に、センサおよび測定機器からなるバイオセンサシステムにおいては、その測定精度を維持・管理するため、定期的に、たとえば専用の標準液（以下、「コントロール液」という。）を用いて、測定精度の管理が行われる。なお、コントロール液としては、既知量のグルコースを純水に溶解させ、用途に応じて色素で着色したもの、あるいは水溶性高分子を添加して粘性を調整したものなどが用いられる。

そして、コントロール液を用いて測定精度の管理を行うようにした従来のバイ

オセンサシステムでは、コントロール液の測定データが、通常のサンプルとして用いられる体液等の測定データと混同して処理されないようにする必要がある。このため、バイオセンサシステムにコントロール液を導入する際に、事前に測定機器上で所定の手動操作を行ってコントロール液の測定モードに切り替えることにより、体液等の測定データと識別するといった対応がなされている。

しかしながら、上記従来のバイオセンサシステムでは、コントロール液を導入する際に、手動による切り換え操作、たとえばボタン操作等を必要とする。このため、誤操作あるいは操作忘れ等により、コントロール液の測定データが体液等の測定データと誤認識されたまま管理されるおそれがあるといった問題がある。また、手動の切り換え操作が煩雑であるといった問題もある。とくに、目や指先が不自由な糖尿病患者等にとっては、手動の切り換え操作が困難な場合もある。それゆえ、バイオセンサシステムに導入されたサンプルが、体液であるかコントロール液であるかを自動的に判別することができるバイオセンサシステムが求められている。

発明の開示

本発明は、上記従来の問題を解決するためになされたものであって、電流を測定することによりサンプル中の分析対象物の濃度を定量するためのセンサシステム、たとえば血糖値測定システム等のバイオセンサシステムにおいて、サンプルの種類を自動的に判別することができる手段を提供することを目的とする。

上記の目的を達成するためになされた、本発明にかかるサンプルの弁別方法は、電流を測定することによりサンプル中の分析対象物の濃度を定量するセンサシステムにおけるサンプルの弁別方法において、(i) 測定した電流値と該電流値の時間微分値ないしは差分値との比をサンプルの弁別パラメータとし、(ii) 対象とする複数のサンプルの種類を弁別するための、弁別パラメータを独立変数とする弁別関数を定義し、(iii) 弁別関数に、弁別パラメータの値を代入して得られる数値を弁別指標とし、(iv) 弁別指標に基づいて、サンプルの種類を自動的に弁別する、といった各ステップを含んでいる。

なお、弁別関数としては、たとえば判別関数やマハラノビス距離等があげられ

る。

本発明にかかるサンプルの弁別方法によれば、サンプルの種類を自動的に弁別することができるので、誤操作あるいは操作忘れ等によりサンプルの種類が誤認識されることがない。また、手動の切り換え操作を必要としないので、目や指先
5 が不自由な人でも、容易に該センサシステムを使用することができる。

弁別関数は、弁別パラメータないしは独立変数を1つだけ用いた式で定義してもよい。しかし、弁別の精度を高めるために、弁別パラメータないしは独立変数を複数個、たとえば2個用いた式で定義するのがより好ましい。

弁別関数は、弁別パラメータの1次式で定義してもよい。また、弁別パラメータの高次式、たとえば n 次式($n=2, 3, 4, \dots$)で定義してもよい。
10

本発明にかかるサンプルの弁別方法は、弁別するサンプルの種類が、体液たとえば血液と、コントロール液とである場合などにとくに有効である。この場合、コントロール液中における分析対象物の濃度の定量値に基づいて、自動的にセンサシステムが正常であるか否かの判定すなわちシステムチェックを行い、その判定結果を表示するのが好ましい。
15

また、本発明にかかるサンプルの弁別方法においては、弁別指標の値が、弁別が困難である所定の範囲内、すなわち境界近傍にあるときには、自動的なサンプルの種類
20 の弁別は行わず、弁別が行われていない旨を表示するのが好ましい。そうすれば、サンプルの種類の自動的な弁別の精度すなわち正確度が大幅に向上する。

サンプルの種類
25 の弁別が自動的に行われずに、弁別が行われていない旨が表示されるケースはまれであると考えられるが、その場合は手動操作でサンプルの種類を指定すればよい。

図面の簡単な説明

図1Aは、本発明にかかるサンプルの弁別方法を用いたグルコースセンサシステムのセンサの分解斜視図である。

図1Bは、図1Aに示すセンサと測定器とからなるバイオセンサシステムの斜視図である。

図 2 A は、本発明にかかるグルコースセンサシステムにおいて、電流値の測定を行う際の、電圧の印加形態、ないしは印加電位と時間との関係を示すグラフである。

図 2 B は、図 2 A に示すように電圧を印加した場合における、電圧再印加開始後の電流値の時間に対する変化特性を示すグラフである。

図 3 は、本発明の実施例にかかる各サンプルを、判別パラメータに基づいてプロットした図である。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明の実施の形態を、添付の図面を参照しながら、具体的に詳しく説明する。

図 1 A および図 1 B は、血液サンプル中のグルコース濃度すなわち血糖値を定量するための、実質的にセンサ 1 1 と測定器 1 2 とで構成されるグルコースセンサシステムを、バイオセンサシステムの一例として示している。

図 1 A に示すように、グルコースセンサシステムのセンサ 1 1 においては、PET（ポリエチレンテレフタレート）からなる絶縁性基板 6 の上に、スクリーン印刷により、第 1 銀リード 4 と、第 2 銀リード 5 と、それぞれカーボンからなる作用極 1 および対極 2 を含む電極部とが形成されている。そして、第 1 銀リード 4 は作用極 1 に電氣的に接続され、第 2 銀リード 5 は対極 2 に電氣的に接続されている。

なお、第 1 銀リード 4 および作用極 1 からなる導電体と、第 2 銀リード 5 および対極 2 からなる導電体とは、直接的には電氣的に接続されていない。ただし、後記の反応層 1 0 を介して電氣的に接続される。

そして、電極部すなわち作用極 1 および対極 2 の上側に、電気絶縁層 3 が形成されている。なお、電気絶縁層 3 は、第 1 銀リード 4 の一部も覆っている。また、平面視で作用極 1 が形成されている領域内において、電気絶縁層 3 には、切抜部 3 a が設けられている。したがって、作用極 1 は、この切抜部 3 a に対応する部分では露出されている。この切抜部 3 a を備えた電気絶縁層 3 は、作用極 1 および対極 2 の露出面積を一定値にするために設けられている。

このようにして形成された電極部および電気絶縁層 3 の上に反応層 10 が配置されている。この反応層 10 は、親水性高分子である CMC（カルボキシルメチルセルコース）層と、酵素として機能する GOD（グルコースオキシダーゼ）と、メディエータとして機能するフェリシアン化カリウムとで形成されている。さらに、これらの上に、カバー 7 とスペーサ 8 とからなるインサート 9 が配置されている。そして、インサート 9 に液体サンプルを触れさせると、一定量たとえば約 3 μ L のサンプルが、毛管現象により反応層 10 および電極部に導入される。

かくして、図 1 B に示すように、センサ 11 が測定器 12 に装着されると、測定器 12 の電源がオンされ、サンプル、すなわち血液またはコントロール液を受け入れることが可能な状態となる。そして、センサ 11 にサンプルが点着されると、いったんセンサ 11 への電圧の印加は停止され、ある所定の時間、反応が培養される。この後、電圧が再び印加される。なお、電圧は、第 1 銀リード 4 と第 2 銀リード 5 との間、ひいては作用極 1 と対極 2 との間に印加される。

その結果、作用極 1 と対極 2 との間には、反応層 10 を介して、サンプルのグルコース濃度に相応する電流が流れ、電流値が測定される。そして、この電流値に基づいて、サンプル中のグルコース濃度が定量される。

このグルコースセンサシステムにおいては、種々の血液サンプルについて、グルコース濃度が測定・定量される。このほか、測定精度を維持管理するため、定期的に、コントロール液、たとえばグルコース標準液を用いて、測定精度の管理が行われる。すなわち、グルコース濃度が既知のコントロール液をサンプルとして用い、そのグルコース濃度を測定・定量し、その定量値の誤差等に基づいてグルコースセンサシステムによる測定結果の正確さを検査するようにしている。なお、コントロール液としては、既知量のグルコースを純水に溶解させ、用途に応じて色素で着色したもの、あるいは水溶性高分子を添加して粘性を調整したものなどが用いられる。

そして、グルコースセンサシステムには、血液またはコントロール液がサンプルとしてセンサ 11 に受け入れられる。このグルコースセンサシステムでは、測定器 12 は、実際にセンサ 11 に受け入れられたサンプルが、血液であるかコントロール液であるかを、自動的に弁別ないしは判別するようになっている。この

ため、誤操作あるいは操作忘れ等によりサンプルの種類が誤認識されることがない。また、手動の切り換え操作を必要としないので、目や指先が不自由な人でも、容易にこのグルコースセンサシステムを使用することができる。

以下、測定器 1 2 におけるサンプルの弁別手法を具体的に説明する。測定器 1
5 2 におけるサンプルの弁別手法の概要は、およそ次のとおりである。

(1) 血液ないしはコントロール液について測定した、電流値と該電流値の時間微分値ないしは差分値との比を、サンプルの弁別パラメータとする。

(2) 測定対象となっているサンプルが血液であるかコントロール液であるかを弁別するための、弁別パラメータを独立変数とする弁別関数を定義する。

10 (3) 弁別関数に、弁別サンプルの値を代入して得られる数値を弁別指標とする。

(4) 弁別指標に基づいて、サンプルが血液であるかコントロール液であるかを自動的に弁別する。

この実施の形態では、弁別関数は、次の式 1 で示す一般式を用いている。

15
$$Z = a_1 \times \alpha + a_2 \times \beta + a_0 \dots \dots \dots \text{式 1}$$

Z : 弁別指標

α : 第 1 弁別パラメータ (独立変数)

β : 第 2 弁別パラメータ (独立変数)

a_1 、 a_2 、 a_0 : 定数

20 そして、式 1 で示す弁別関数を用いて算出された弁別指標 Z を用いて、たとえば下記の条件に基づいて、サンプルが血液であるかコントロール液であるかを判定する。なお、下記の L および H は、それぞれ、かかる判定がとくに困難である領域ないしは範囲の下限值および上限値である。

(1) $Z < L$ であれば、コントロール液であると判定する。

25 (2) $L \leq Z \leq H$ であれば、判定を行わず、未確定と判断する。

(3) $Z > H$ であれば、血液であると判定する。

式 1 で示す弁別関数中の独立変数である弁別パラメータ、すなわち測定した電流値 I とその時間微分値 ΔI との比 (以下、「 $I / \Delta I$ 」という。) は、以下のように定義される。なお、 I は、電圧再印加開始時点から t 秒後の電流値を意味

する。ただし、とくに t 秒後である旨を明記する必要がある場合は、 I_t と記載することにする。

5 ΔI は、 I_t と、 I_t を測定した時点 t から比較的短い時間 Δt 秒だけ経過した時点、すなわち電圧再印加開始時点から $(t + \Delta t)$ 秒後における電流値 ($I_{t+\Delta t}$) との差の絶対値 $|I_t - I_{t+\Delta t}|$ 、または I_t と、 I_t を測定した時点 t より Δt 秒だけ前の時点、すなわち電圧再印加開始時点から $(t - \Delta t)$ 秒後における電流値 ($I_{t-\Delta t}$) との差の絶対値 $|I_t - I_{t-\Delta t}|$ を意味する。いずれも、電圧再印加開始時点から t 秒後付近における電流波形の傾斜の度合いないしは大きさを示すパラメータとして同様に用いることができる。

10 上記の例では、 I と ΔI との比は、 I を ΔI で除算した値 $I / \Delta I$ ($I \div \Delta I$) としている。しかしながら、 I と ΔI との比として、 ΔI を I で除算した値 $\Delta I / I$ ($\Delta I \div I$) を用いてもよい。いずれを用いても、あらかじめ定義する弁別関数が変わるだけであり、いずれも弁別パラメータとして、同様に用いることができる。なお、弁別パラメータの数値はそれ自体、サンプルの液種の特徴を反映しているので、弁別関数を用いずに、単純にこの数値を基準値と比較する
15 だけでも、サンプルの弁別を行うことが可能である。しかしながら、サンプルの弁別の精度が多少低くなるといった問題が残る。

電圧再印加開始時点から t 秒後の $I / \Delta I$ (以下、「 $I / \Delta I(t)$ 」という。) は、 t の値いかんにかかわらず、すなわち電流値の検知開始後どの時点のものであっても、弁別パラメータとして同様に用いることができる。しかしながら、 $I / \Delta I(t)$ は、サンプルの液種の特性を比較的良く反映する電流減衰位置におけるものを用いるのが好ましい。なお、弁別すべきコントロール液の組成に応じて、 t および Δt の算出時点、算出回数は異なる。

図 2 A は、実際に反応層 10 内のサンプルを流れる電流値の測定を行う際における、印加電位と時間との関係、すなわち両銀リード 4、5 間すなわち両極 1、
25 2 間への具体的な電圧の印加手法を示すグラフである。すなわち、図 2 A に示すように、サンプル供給前は、500 mV の電圧が印加されている。そして、 $t = 0$ の時点でサンプルが供給されると、2.5 秒間は開回路状態とされて電圧の印加が停止される。この後、500 mV の電圧が 5 秒間再印加される。

図 2 Bは、図 2 Aに示すようなパターンで電圧を印加した場合における、電圧再印加後における電流値の測定結果（電流波形）の一例を示すグラフである。なお、図 2 B中に記載された数値、1.6、1.9、2.1および2.3は、弁別パラメータの算出に用いる電流値1の測定時点の具体例を、電圧再印加後の経過時間で示したものである。

次に、本発明にかかるグルコースセンサシステムにおけるサンプルの弁別手法、すなわち血液とコントロール液の弁別手法の具体例を説明する。

この具体例では、グルコース濃度を測定するサンプルのうち、血液は、次の5種類のグルコース濃度と、3種類のヘマトクリット値とを組み合わせ、合計15種類のものを準備した。すなわち、グルコース濃度は、100mg/dL、200mg/dL、300mg/dL、400mg/dLおよび500mg/dLの5種類とした。ヘマトクリット値は、25%、45%および65%の3種類とした。

また、コントロール液として、水溶性高分子であるPVP（ポリビニルピロリドン）とグルコースとを水に溶解させた水溶液を準備した。これらの水溶液のグルコース濃度は、85mg/dLおよび260mg/dLの2種類とした。なお、コントロール液は、比較的粘性が高かった。

これらの17種類のサンプルについて、それぞれ、前記の図 2 Aに示すような手法ないしはパターンで両銀リード4、5間ひいては両極1、2間に電圧を印加し、電流値を測定した。ここで、電流値の測定は0.1秒毎に行った。そして、0.1秒毎に測定された電流値のうち、弁別関数を定義するために必要な電流値として、図 2 Bに記載された4つの時点のものを選択した。すなわち、電圧再印加開始時点から1.6秒後の電流値（ $I_{1.6}$ ）、同1.9秒後の電流値（ $I_{1.9}$ ）、同2.1秒後の電流値（ $I_{2.1}$ ）、同2.3秒後の電流値（ $I_{2.3}$ ）である。これらの4つの時点ないしは電流値は、以下の手順により求めた。

上記17種類のサンプルの全てについての電流値の測定結果を用いて、後記のとおり、0.1秒毎の $I/\Delta I$ を算出した。ここでは、電流微分値 ΔI は、 $|I_t - I_{t+\Delta t}|$ とした。また、時間間隔 Δt は、 $I/\Delta I$ の再現性を確保する必要上、0.5秒とした。そして、各 $I/\Delta I$ を、血液についての測定にかかるグループ

Aと、コントロール液についての測定にかかるグループBとの2つのグループに分類した。さらに、各グループの平均値 (Aavg、Bavg) を算出し、2つの平均値が最も離れている点を選出した。

5 サンプル $A_1 = 1/\Delta I_{0.1}, 1/\Delta I_{0.2}, 1/\Delta I_{0.3}, \dots, \dots, \dots,$
 $\dots, \dots, 1/\Delta I_{4.9}, 1/\Delta I_{5.0}$

サンプル $A_z = I / \Delta I_{0.1}, I / \Delta I_{0.2}, I / \Delta I_{0.3}, \dots, \dots, \dots,$
 $\dots, \dots, I / \Delta I_{4.9}, I / \Delta I_{5.0}$

$$\text{サンプル } A_x = I / \Delta I_{0.1}, I / \Delta I_{0.2}, I / \Delta I_{0.3}, \dots, \dots, \dots, \\ \dots, \dots, I / \Delta I_{4.9}, I / \Delta I_{5.0}$$

10 サンプル B₁= I / Δ I_{0.1}, I / Δ I_{0.2}, I / Δ I_{0.3}, ..., ..., ...,
 ..., ..., ..., I / Δ I_{4.9}, I / Δ I_{5.0}

サンプル $B_2 = I / \Delta I_{0.1}, I / \Delta I_{0.2}, I / \Delta I_{0.3}, \dots, \dots, \dots,$
 $\dots, \dots, I / \Delta I_{4.9}, I / \Delta I_{5.0}$

15 サンプル $B_y = I/\Delta I_{0.1}, I/\Delta I_{0.2}, I/\Delta I_{0.3}, \dots, \dots, \dots,$
 $\dots, \dots, I/\Delta I_{4.9}, I/\Delta I_{5.0}$

サンプル Aavg = $I / \Delta I_{0.1}$ 、 $I / \Delta I_{0.2}$ 、 $I / \Delta I_{0.3}$ 、 \dots 、 \dots 、 \dots 、
 \dots 、 \dots 、 $I / \Delta I_{4.9}$ 、 $I / \Delta I_{5.0}$

サンプル Bavg = $1/\Delta I_{0.1}$ 、 $1/\Delta I_{0.2}$ 、 $1/\Delta I_{0.3}$ 、…、…、…、
…、…、 $1/\Delta I_{4.9}$ 、 $1/\Delta I_{5.0}$

20 その結果、血液についての測定にかかるグループAと、コントロール液についての測定にかかるグループBとの2つのグループが最も離れた点、 $I_{1.6}$ が選出された。なお、弁別関数 $I / \Delta I_{1.6}$ を定義するための電流値として、電圧再加開始時点から1.6秒後の電流値 ($I_{1.6}$) と、同2.1秒後の電流値 ($I_{2.1}$) とが必要である。

さらに、電流微分値 ΔI を $|I_1 - I_{1-\Delta t}|$ とした場合についても、前記の場合と同様にデータ処理を実施した。この場合は、時間間隔 Δt は、 $I / \Delta I$ の再現性を確保する必要上、0.4 秒以上とした。その結果、血液についての測定にかかるグループ A と、コントロール液についての測定にかかるグループ B の 2 つのグループが最も離れた点、 $I_{2.3}$ が選出された。なお、弁別関数 $I / \Delta I_{2.3}$ を

定義するための電流値として、電圧再印加開始時点から 2.3 秒後の電流値 ($I_{2.3}$) と、同 1.9 秒後の電流値 ($I_{1.9}$) とが必要である。そして、前記の結果と合わせて、電圧再印加時点から 2.0 秒後付近の電流の傾斜が、サンプルの弁別に最も有効であることが判明した。

- 5 なお、前記の 2 種の弁別パラメータのうちのいずれか 1 つの弁別パラメータのみを用いる場合でも、独立変数が 1 つの弁別関数を定義しておけば、サンプルの弁別は可能である。しかしながら、弁別の精度が多少低くなるといった問題が残る。 ΔI を前記のとおり、2 通りで算出した理由は、およそ次のとおりである。

- 10 すなわち、電圧再印加開始時点から 2.0 秒後付近の電流値の傾斜を算出するという意味においては、どちらの弁別パラメータでも同様の効果が得られる。しかし、波形の特性上、前者では血液での再現性が良く、後者ではコントロール液での再現性が良いという性質がある。このため、2 つの弁別パラメータを用いるのが、最も弁別効果が良好となる。

- 15 かくして、以下の演算に用いた弁別パラメータは、測定された電流値を用いて、次の式 2 および式 3 により算出した。

$$I / \Delta I_{1.6} = I_{1.6} / |I_{1.6} - I_{2.1}| \cdots \cdots \text{式 2}$$

$$I / \Delta I_{2.3} = I_{2.3} / |I_{2.3} - I_{1.9}| \cdots \cdots \text{式 3}$$

- 20 前記の 17 種類のサンプルについての全測定結果に基づいて、 $I / \Delta I_{1.6}$ および $I / \Delta I_{2.3}$ を算出し、サンプルを弁別するための弁別関数を定義した。定義された弁別関数は、次の式 4 のとおりである。

$$Z = 8.3014 \times |I / \Delta I_{1.6}| + 10.4381 \\ \times |I / \Delta I_{2.3}| - 124.6603 \cdots \cdots \text{式 4}$$

以下、図 3 を参照しつつ、この弁別関数を導き出す方法を説明する。

- 25 図 3 は、2 つのグループ A、B について、測定結果から算出された弁別パラメータ群を、横軸の位置を $|I / \Delta I_{1.6}|$ とし、縦軸の位置を $|I / \Delta I_{2.3}|$ としプロットすることにより得たグラフである。そして、ここでは、2 つの弁別パラメータ群を最も良く分離する一次関数が、

$$Z = a_1 \times x_1 + a_2 \times x_2 + a_0$$

の一般式であらわされている。ここで、 $Z = 0$ のグラフ、すなわち、

$$0 = a_1 \times x_1 + a_2 \times x_2 + a_0$$

のグラフは、2つの弁別パラメータ群の境界をあらわしている直線13である。

したがって、直線13で、弁別パラメータ群を2つのグループに分離することは、該弁別パラメータ群を、前記の一次関数におけるZの値の正負によって2つのグループに分けることを意味する。なお、弁別パラメータ群を、直線ではなく
5 曲線で2つのグループに分離する場合は、弁別関数は、弁別パラメータないしは独立変数について高次関数、たとえばn次関数（ $n = 2, 3, 4, \dots$ ）となる。また、弁別パラメータが3つの場合は、弁別関数は、

$$Z = a_1 \times x_1 + a_2 \times x_2 + a_3 \times x_3 + a_0$$

10 となる。この場合、境界は、 $Z = 0$ 、つまり、

$$0 = a_1 \times x_1 + a_2 \times x_2 + a_3 \times x_3 + a_0$$

であらわされる。この式は、3次元空間における平面をあらわしている。なお、一般に弁別パラメータがP個であれば、境界は、

$$0 = a_1 \times x_1 + a_2 \times x_2 + a_3 \times x_3 + \dots + a_p \times x_p + a_0$$

15 であらわされ、P次元空間の（ $P - 1$ ）次元面となる。

サンプルの弁別は、前記の式4であらわされる弁別関数に、測定により得られた弁別パラメータの値を代入して算出された弁別指標値Zに基づいて行った。ここでは、弁別指標値Zから、サンプルを次のように弁別した。

- (1) $Z < -8$ であれば、サンプルはコントロール液である。
- 20 (2) $-8 \leq Z \leq 8$ であれば、弁別は行わず、サンプルは未確定とする。
- (3) $Z > 8$ であれば、サンプルは血液である。

この具体例において定義された、前記の式4であらわされる弁別関数の誤判別率は、0.011%であった。なお、誤判別率とは、弁別対象である2つのグループの弁別指標値Zがそれぞれ正規分布しているものと仮定し、弁別指標値Zの
25 符号でサンプルの種類を弁別した場合に、誤判別する確率である。すなわち、この具体例においては、コントロール液を測定したときに、 $Z < 0$ となる確率と、血液を測定したときに $Z \geq 0$ となる確率の平均値である。

未確定領域を設定せずに、弁別指標値Zの符号のみで判別したとき、すなわち、 $Z \geq 0$ のときはコントロール液と判別し、 $Z < 0$ のときは血液と弁別した場合の

結果は、次の表 1 のとおりである。

表 1 未確定領域を設定しない場合の判別結果

サンプル	弁別指標値 Z による判別結果	
	コントロール液	血液試料
コントロール液	8 3 2	2
血液試料	1	3 3 4 8

- 5 これに対して、未確定領域を設定した場合、誤判別は皆無となる。前記のように、 $-8 \leq Z \leq 8$ のときにサンプルは未確定であるとした場合の判別結果は、次の表 2 のとおりである。この場合、未確定と判別される確率は、コントロール液では 1.3 % であり、血液では 0.1 % であった。なお、未確定判定が発生した場合、ユーザが手動操作でいずれのサンプルの測定を行ったかを入力する必要がある。
- 10

表 2 未確定領域を設定した場合の判別結果

サンプル	弁別指標値 Z による判別結果		
	コントロール液	未確定	血液試料
コントロール液	8 2 3	1 1	0
血液試料	0	5	3 4 4

- 15 なお、サンプルの種類が上述のものと異なれば、電流波形も異なるので、サンプルの弁別パラメータ ($I/\Delta I$) の算出時点および算出回数は、サンプルの種類毎に変える必要がある。

- 20 以上、本発明によれば、ユーザに何ら負担をかけることなく、測定するサンプルの種類をセンサシステムで自動的に認識し、その結果をユーザに通知するバイオセンサシステムを構築することができる。また、コントロール液を測定したときに、煩雑な作業を伴うことなく、センサシステムの状態をユーザに認識させることができるバイオセンサシステムを構築することができる。

産業上の利用の可能性

以上のように、本発明にかかるサンプルの弁別方法は、サンプル中に含まれる分析対象物の濃度を測定するためのセンサシステムにおける弁別手法として有用であり、とくに血液などの体液に含まれるグルコース、コレステロールなどの濃度を、電流を測定することにより定量するためのバイオセンサシステムで用いるのに適している。

請求の範囲

1. 電流を測定することによりサンプル中の分析対象物の濃度を定量するセンサシステムにおけるサンプルの弁別方法であって、
- 5 測定した電流値と該電流値の時間微分値との比をサンプルの弁別パラメータとし、
 対象とする複数のサンプルの種類を弁別するための、前記弁別パラメータを独立変数とする弁別関数を定義し、
 前記弁別関数に、前記弁別パラメータの値を代入して得られる数値を弁別指標
- 10 とし、
 前記弁別指標に基づいて、サンプルの種類を弁別する、といった各ステップを含むサンプルの弁別方法。
2. 前記弁別関数を、前記弁別パラメータを複数個用いた式で定義するようになっている、請求項1に記載のサンプルの弁別方法。
- 15 3. 前記弁別関数を、前記弁別パラメータの1次式で定義するようになっている、請求項1に記載のサンプルの弁別方法。
4. 前記弁別関数を、前記弁別パラメータの高次式で定義するようになっている、請求項1に記載のサンプルの弁別方法。
5. 弁別するサンプルの種類が体液およびコントロール液である請求項1に記載
- 20 のサンプルの弁別方法。
6. コントロール液中の分析対象物の濃度の定量値に基づいてセンサシステムが正常であるか否かの判定を行い、判定結果を表示するようになっている、請求項5に記載のサンプルの弁別方法。
7. 前記弁別指標の値が、弁別が困難である所定の範囲内にあるときには、サン
- 25 プルの種類の弁別を行わず、その旨を表示するようになっている、請求項1に記載のサンプル弁別の方法。

図1A

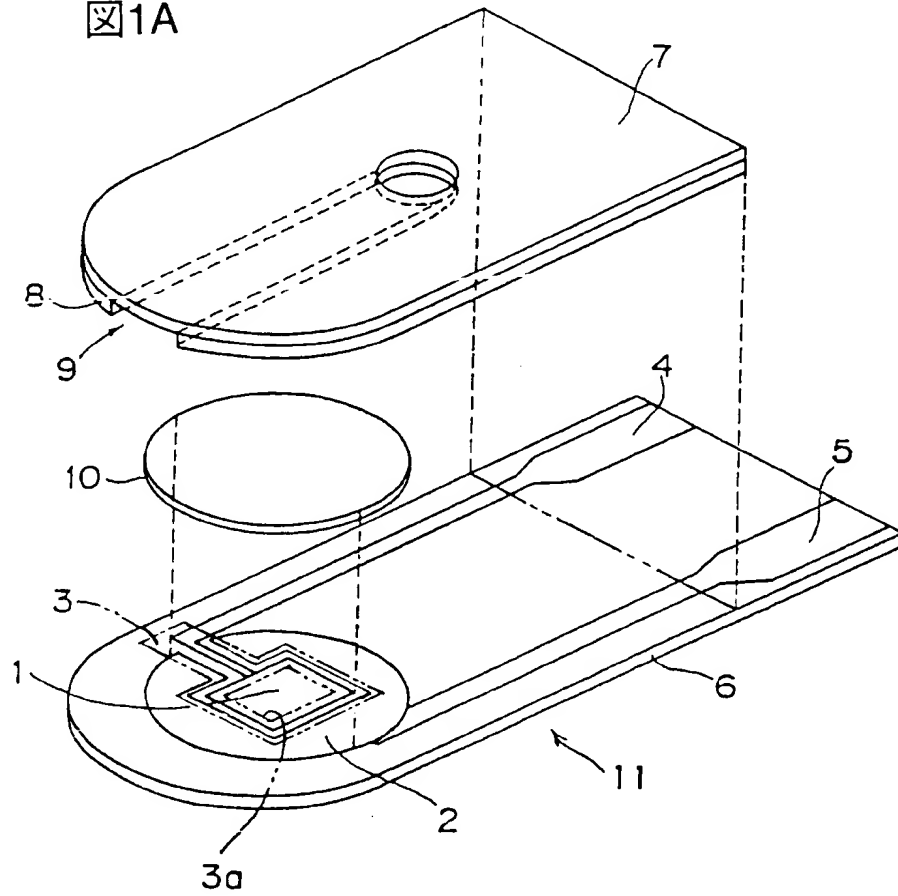


図1B

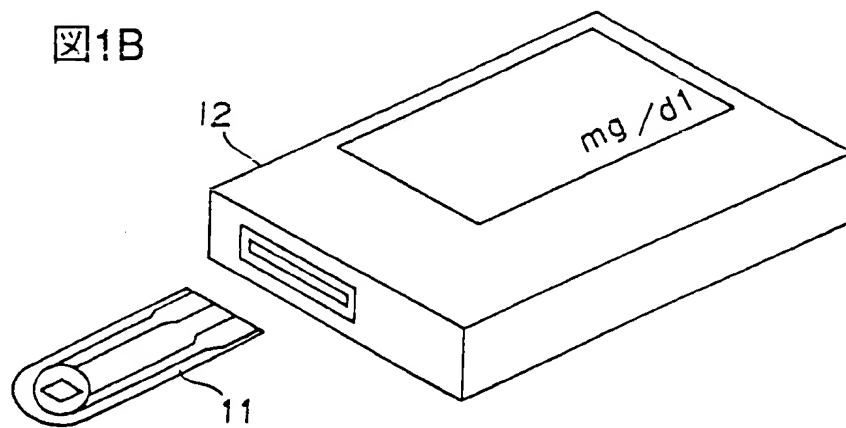


図2A

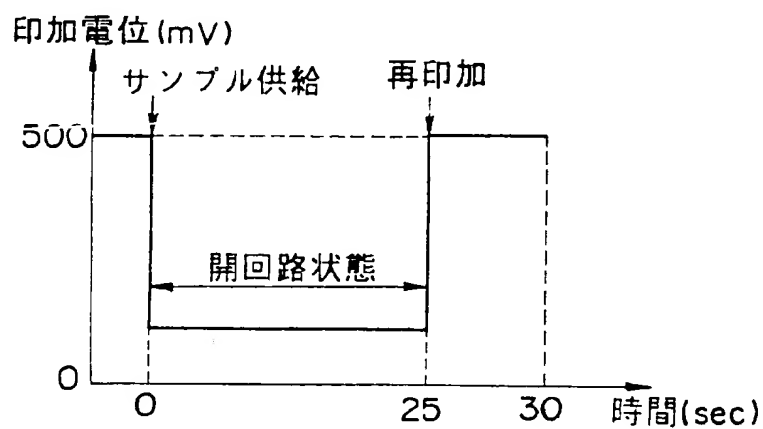


図2B

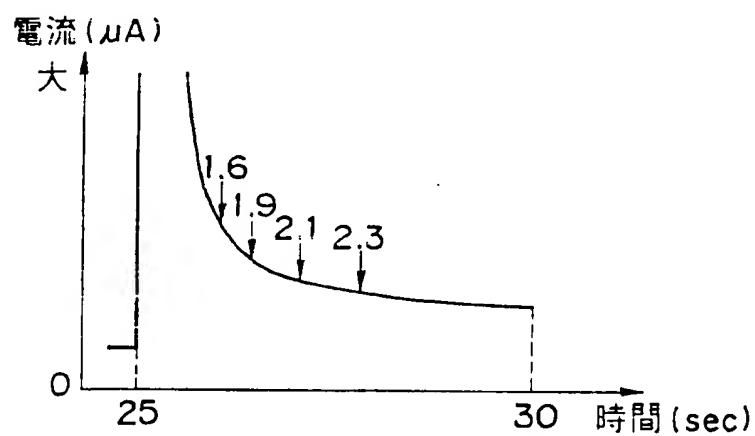
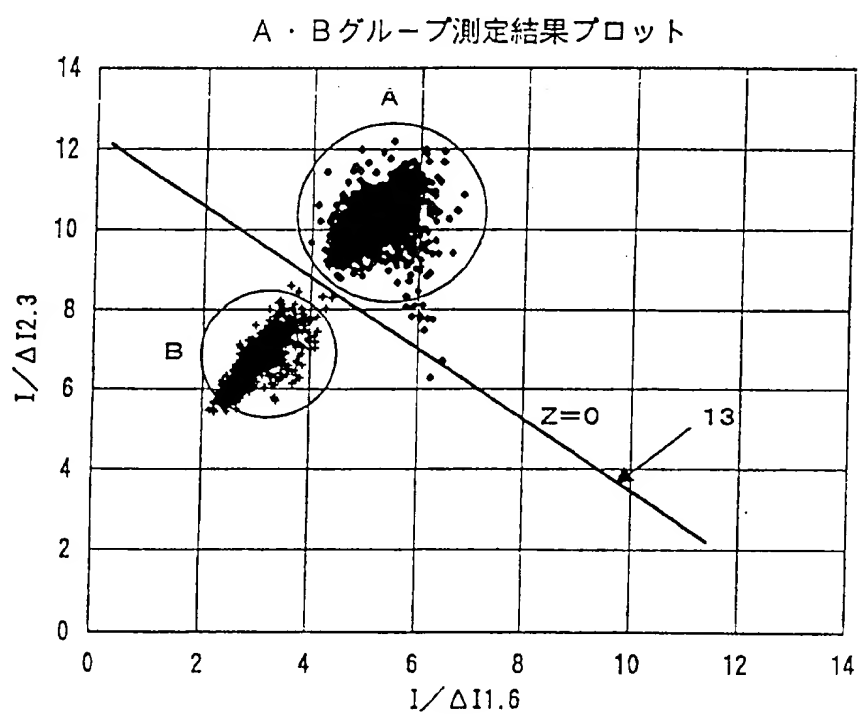


図3



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/08393

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl.⁷ G01N27/327 C12Q1/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ G01N27/327 C12Q1/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2000
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2000 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2000

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US, 5653863, A (BAYER CORP), 05 August, 1997 (05.08.97) & US, 5620579, A & JP, 08-304340, A & EP, 741186, A	1-7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
14 December, 2000 (14.12.00)

Date of mailing of the international search report
26 December, 2000 (26.12.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. 7 G01N27/327 C12Q1/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. 7 G01N27/327 C12Q1/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1922-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-2000年
 日本国登録実用新案公報 1994-2000年
 日本国実用新案登録公報 1996-2000年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	US, 5653863, A (BAYER CORP) 5. 8月. 1997 (05. 08. 97) & US, 5620579, A & JP, 08-304340, A & EP, 741186, A	1-7

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

14. 12. 00

国際調査報告の発送日

26. 12. 00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

郡山 順

印

2 J 8502

電話番号 03-3581-1101 内線 3252

TRANSLATION FROM JAPANESE

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT
COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization

International Bureau

(43) International Publication Date: (10) International Publication No.

07 June 2001 (6.07.2001)

PCT

WO 01/40787 A1

-
- (51) International Patent. Classification⁷: G01N 27.327, C12Q 1/00
- (21) International Application No. PCT/JP00/08393
- (22) International Filing Date: 29 November 2000 (29.11. 2000)
- (25) Filing Language: Japanese
- (26) Publication Language: Japanese
- (30) Priority Data:
Patent Application 11/337730
29 November 1999 (29.11. 2000) JP
- (71) Applicant (*for all designated states except US*): MATSUSHITA ELECTRIC
INDUSTRIAL CO., LTD.; ARKRAY, INC.
- (72) Inventor; and
- (75) Inventor/Applicant (for US only)
TOKUNAGA, Hiroyuki (JP/JP)
MIYAZAKI, Shoji (JP/JP)
BABA, Hideyuki (JP/JP)
INOUE, Yoichi (JP/JP)
IKETAKI, Kazuo (JP/JP)

HAMAMOTO, Katsumi (JP JP)

(74) Agent: AOYAMA, Tamotsu et al.

(81) Designated States (*national*): CN, US

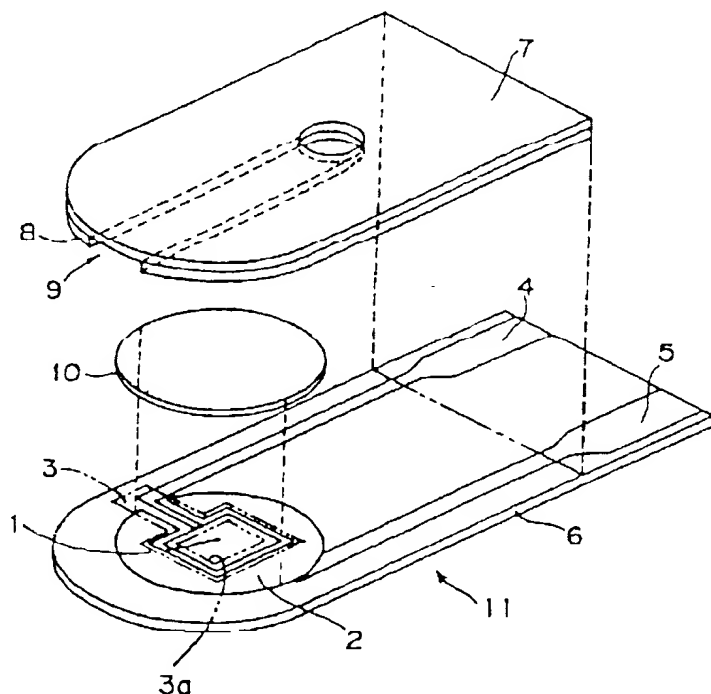
(84) Designated States (*regional*): European Patents (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR)

Published:

-With international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: SAMPLE DISCRIMINATING METHOD



(57) Abstract: A glucose sensor system comprising the steps of using as a sample discriminating parameter a ratio ($I/\Delta I$) of a measured current value I to the time-differential value of the current value ΔI , defining a discrimination function that discriminates whether a sample is blood or a control liquid and uses the discriminating parameter as an independent variable, determining as a discriminating index a numeric value obtained by substituting a discriminating parameter value into this discrimination function, and automatically discriminating, based on this index, whether the sample is blood or a control liquid, whereby a kind of the sample can be automatically determined by measuring an electric current when a sensor system is used for quantifying the concentration of an analysis object in the sample.

CLAIMS

1. A sample discriminating method in a system for determining the concentration of an analyte in a sample by means of measuring electrical current, comprising the steps of:
employing as a sample discriminating parameter the ratio of a measured electrical current value to the time differentiated value of said electrical current value;
defining a discrimination function having said discriminating parameter as an independent variable, for discriminating among a plurality of sample types being analyzed;
employing as a discriminating index a numerical value derived by substituting the value of said discriminating parameter into said discrimination function; and
discriminating sample types on the basis of said discriminating index.
2. The sample discriminating method according to claim 1 wherein said discrimination function is defined by an equation employing a plurality of said discriminating parameters.
3. The sample discriminating method according to claim 1 wherein said discrimination function is defined by a linear equation of said discriminating parameter.
4. The sample discriminating method according to claim 1 wherein said discrimination function is defined by a higher order equation of said discriminating parameter.
5. The sample discriminating method according to claim 1 wherein said sample types being discriminated are a bodily fluid and a control liquid.
6. The sample discriminating method according to claim 5 wherein normal or operation of the sensor system is ascertained on the basis of the determined value of concentration of an analyte in the control liquid, and the results are indicated.
7. The sample discriminating method according to claim 1 wherein in the event that said discriminating index value lies within a predetermined range for which discrimination is difficult, discrimination of sample types is not performed, and this fact is indicated.